

Original

Exposición a radón residencial y cáncer de pulmón en nunca fumadores. Resultados preliminares del estudio LCRINS

Alberto Ruano-Ravina^{a,b,*}, Luciana Prini-Guadalupe^a, Juan Miguel Barros-Dios^{a,b,c}, José Abal-Arca^d, Virginia Leiro-Fernández^e, Ana Isabel González-Silva^e, Antonio Golpe-Gómez^f, Francisco Javier González-Barcala^f, Carolina Pena^g, Carmen Montero-Martínez^h, Cristina Martínez-Gonzálezⁱ, María José Mejuto-Martí^j y Alejandro Veres-Racamonde^k

^a Área de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, La Coruña, España

^b CIBER de Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP, España

^c Servicio de Medicina Preventiva, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, La Coruña, España

^d Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense, España

^e Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI), Vigo, Pontevedra, España

^f Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, La Coruña, España

^g Servicio de Oncología, Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra, España

^h Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, La Coruña, España

ⁱ Área del Pulmón, Instituto Nacional de Silicosis-Hospital Universitario Central de Asturias (INS-HUCA), Oviedo, España

^j Servicio de Neumología, Hospital Arquitecto Marcide, Ferrol, La Coruña, España

^k Servicio de Neumología, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de marzo de 2012

Aceptado el 29 de mayo de 2012

On-line el 19 de julio de 2012

Palabras clave:

Cáncer de pulmón

Radón residencial

España

Estudio de casos y controles

R E S U M E N

Introducción y objetivo: El radón residencial es el segundo factor de riesgo del cáncer de pulmón y el primero en nunca fumadores. El objetivo de este estudio es describir la concentración de radón residencial en una serie de casos nunca fumadores reclutados en un estudio multicéntrico de casos y controles en el noroeste de España. En este estudio participan todos los hospitales gallegos y uno asturiano.

Pacientes y métodos: En el presente artículo se incluye la serie de casos con mediciones de radón residencial. A todos los casos se les realiza una entrevista personal, se les extraen 3 ml de sangre total y se les dan instrucciones para la colocación de un detector de radón residencial en su domicilio.

Resultados: Se han incluido 69 casos (el 84% mujeres), con una edad media de 71 años y el 81% con adenocarcinoma. La concentración mediana de radón residencial en los casos ha sido de 237 Bq/m³, mientras que la concentración mediana en la población gallega es de 79 Bq/m³. No se ha observado relación entre la concentración de radón residencial y el sexo o la edad al diagnóstico de los casos, pero sí hay una tendencia a tener mayor concentración en los diagnosticados de carcinoma de células pequeñas y de células grandes.

Conclusiones: Las concentraciones de radón residencial en los casos incluidos son muy elevadas, del orden de 3 veces la concentración mediana de radón residencial a la que está expuesta la población general gallega.

© 2012 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Exposure to Residential Radon and Lung Cancer in Never-Smokers: the Preliminary Results of the LCRINS Study

A B S T R A C T

Keywords:

Lung cancer

Residential radon

Spain

Case-control study

Introduction and objective: Residential radon is the second most important risk factor for lung cancer and the first among never-smokers. The objective of this study is to report the concentrations of residential radon in a series of never-smoker cases recruited in a multicenter study of cases and controls in north-western Spain. In this study, all the hospitals in the Spanish province of Galicia and one from Asturias participated.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alberto.ruano@usc.es (A. Ruano-Ravina).

Patients and methods: The present article includes a series of cases with residential radon measurements. All the subjects were personally interviewed, 3 ml of blood were taken from each, and they were each given instructions about how to place a residential radon detector in their homes.

Results: Sixty-nine case subjects were recruited, 84% of whom were women with a mean age of 71, and 81% of whom had adenocarcinoma. The average concentration of residential radon in the cases was 237 Bq/m³, while the average concentration in the Galician population is 79 Bq/m³. No relationship was observed between the concentration of residential radon and either sex or age at the time of diagnosis of the cases, but there was a tendency towards having a greater concentration in those diagnosed with small-cell and large-cell carcinoma.

Conclusions: The concentrations of residential radon in the cases included are very high at about three times the average concentration of residential radon to which the general population of Galicia is exposed.

© 2012 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de pulmón es un grave problema sanitario en la actualidad. Según datos del Instituto Nacional de Estadística, ha supuesto 20.401 muertes en el año 2009, convirtiéndose en la tercera causa de muerte en España, solo por detrás de las enfermedades isquémicas del corazón y de las enfermedades cerebrovasculares. Por sexos, hubo 17.279 defunciones en varones y 3.122 en mujeres, segunda y decimotercera causa de muerte, respectivamente¹. Al hecho de su elevada incidencia se une una gran letalidad. Según datos recientes, la supervivencia a los 5 años del diagnóstico oscila entre el 12 y el 16%^{2,3}. Esta supervivencia apenas ha mejorado en las últimas décadas, por lo que se busca con ahínco un diagnóstico precoz de la enfermedad, al igual que mejorar las actividades de prevención primaria mediante la eliminación de los principales factores de riesgo y una mejora de los tratamientos.

El cáncer de pulmón es una enfermedad multifactorial⁴. Se atribuyen al tabaco el 79% de todos los casos en varones y el 47% en las mujeres⁵. Se ha indicado que la exposición a radón residencial es la segunda causa del cáncer de pulmón en fumadores y la primera en nunca fumadores⁶. Cada vez más estudios indican que el cáncer de pulmón en nunca fumadores es una entidad molecular diferente al cáncer pulmonar en fumadores⁷⁻¹⁰, por lo que el estudio de sus factores de riesgo es de mucha utilidad para conocer su etiología. Sin embargo, pocas investigaciones han analizado exclusivamente el cáncer de pulmón en nunca fumadores y ninguno, que sepamos, ha sido dirigido específicamente a conocer cuál es el efecto de la exposición al radón residencial en estos pacientes.

El radón es un gas incoloro, inodoro e insípido que aparece en la cadena de desintegración del uranio 238. En su semidesintegración, el radón emite partículas alfa radiactivas que cuando impactan en las células del epitelio pulmonar pueden causar alteraciones genético-moleculares y finalmente provocar un cáncer. Como las partículas alfa son muy poco penetrantes, liberan toda su energía en un espacio de micrómetros. El radón tiene una vida media de 3,8 días, por lo que su inhalación apenas supone riesgo para la salud. Hay, sin embargo, descendientes del radón que tienen una vida media muy corta (sobre todo el polonio 214) y que suponen el verdadero riesgo de cáncer pulmonar. El radón exhalado de la corteza terrestre tiende a concentrarse en el interior de los edificios y, por tanto, a aumentar el riesgo de cáncer de pulmón en los sujetos expuestos a concentraciones más elevadas. Galicia y ciertas zonas de la península Ibérica son áreas de riesgo por el sustrato geológico sobre el que se asientan¹¹⁻¹³, y es por tanto de especial interés analizar cuál es la contribución de la exposición a radón residencial al cáncer de pulmón en nunca fumadores. Estudios previos han observado de manera consistente que, en Galicia, el radón supone un riesgo importante de cáncer de pulmón, incluso a concentraciones por debajo de las recomendadas¹², y que podría participar hasta en el 25% de todas las muertes por cáncer de pulmón, significando en Galicia una muerte diaria por esta enfermedad¹⁴.

Los resultados que se presentan en este artículo se enmarcan en un estudio más amplio denominado LCRINS (Lung Cancer Risk in Never Smokers), estudio multicéntrico que pretende tener proyección internacional. En este estudio participan todos los hospitales gallegos y uno asturiano, y su finalidad es conocer cuáles son los factores de riesgo del cáncer de pulmón en nunca fumadores y su posible interacción con determinados polimorfismos genéticos. El objetivo concreto de este trabajo es describir la concentración de radón residencial en una serie de casos de cáncer de pulmón en nunca fumadores y relacionarla con diversas características de dichos casos (sexo, edad al diagnóstico o tipo histológico).

Sujetos y métodos

Diseño y asentamiento

El estudio LCRINS tiene un diseño de casos y controles de base hospitalaria. Los casos son sujetos con diagnóstico anatomopatológico confirmado de cáncer pulmonar y que hayan consumido: a) menos de 100 cigarrillos en su vida, o b) que no hayan fumado más de un cigarrillo diario durante 6 meses

El estudio se está realizando en los siguientes hospitales: Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo), Complejo Hospitalario Arquitecto Marcide (Ferrol), Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS), Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra (CHOPO), Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI), Policlínica de Vigo (POVISA), Complejo Hospitalario Universitario de Ourense (CHOU) y Hospital Central de Asturias.

El estudio ha sido subvencionado por un proyecto de investigación competitivo de la Xunta de Galicia (10CSA208057PR), y su protocolo y modelos de consentimiento informado han sido aprobados por el Comité Ético de Investigaciones Clínicas de Galicia con el número de registro 2010/295.

Reclutamiento de pacientes y recogida de información

En el presente estudio se describen solo los resultados correspondientes a los primeros casos incluidos en el estudio LCRINS y su exposición a radón residencial.

Los investigadores de cada centro realizan una búsqueda activa de casos. Cuando un caso es detectado, se realiza una encuesta en la que se pregunta por diversos aspectos del estilo de vida: exposición a humo ambiental de tabaco (en el domicilio y en la infancia), ocupaciones previas, realización de actividades de tiempo libre que puedan significar mayor riesgo de cáncer de pulmón (bricolaje, pintura, modelismo)^{15,16}, dieta y consumo de alcohol. Además, se les dan a los casos instrucciones para la colocación de un detector de radón residencial junto con el propio detector y un sobre prefranqueado para que envíen el detector al centro coordinador del estudio cuando hayan transcurrido 3 meses desde su colocación. A

todos los participantes se les extraen, previo consentimiento informado, 3 ml de sangre total. Los cuestionarios y la sangre total son enviados por correo urgente al centro coordinador el mismo día de la entrevista. Para asegurar la colocación adecuada del detector y su retorno se hacen 2 llamadas de control a los participantes: una posterior a la entrega del detector por el investigador y otra cuando ya ha finalizado el período de medición de radón residencial.

Medición de la concentración de radón residencial

Una vez recibidos los detectores, junto con una encuesta sobre características del domicilio en donde han sido colocados, la concentración de radón residencial es determinada en el Laboratorio de Radón de Galicia, localizado en el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. El sistema de medición es mediante microscopía óptica con recuento automático de trazas en el sistema Radosys 2000[®]. El sistema de medición implica un algoritmo de cálculo que incluye el ajuste estacional y la duración del período de exposición, entre otros factores. Se hacen determinaciones periódicas de detectores no expuestos (blancos) como control de calidad del instrumento de medida. El Laboratorio de Radón de Galicia ha participado con excelentes resultados en ejercicios de intercomparación auspiciados por el Consejo de Seguridad Nuclear^{17,18}. Una vez que la concentración de radón residencial ha sido determinada, se envía una carta al participante con el resultado y las recomendaciones a tomar en caso de que se exceda la concentración recomendada.

Análisis estadístico

Se ha realizado un análisis descriptivo univariante de los sujetos incluidos en el estudio. Para describir la concentración de radón residencial se han utilizado medidas basadas en ordenaciones en lugar de medidas de tendencia central debido a que su distribución es log-normal. Se ha realizado un análisis bivalente para comparar las posibles diferencias en la concentración de radón residencial respecto a la edad al diagnóstico, el sexo de los casos y el tipo histológico del cáncer de pulmón. En algunos casos el resultado del análisis bivalente se muestra con diagramas de caja y se hacen comparaciones utilizando la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney, considerándose significativo un valor p menor de 0,05. Para el análisis se ha utilizado PASW Statistics, versión 18.

Resultados

Participación en el estudio

En el presente artículo se incluyen todos los casos cuya concentración de radón residencial se ha medido hasta mayo de 2012. Si bien el estudio LCRINS incluye 108 casos (a 16/05/2012), se dispone de la medición de 69 de ellos hasta la fecha indicada. El detector de radón fue colocado inicialmente en los domicilios de 79 casos, pero por diversas razones (fallecimiento, pérdida del detector, no localización del participante), 10 participantes no han devuelto el detector, lo que supone una tasa de retorno del 87,3%.

Características de los sujetos incluidos

Las características de los sujetos incluidos se muestran en la tabla 1. Algo más de la mitad de los participantes proceden de los hospitales de Ourense y Vigo, y entre los casos predominan claramente las mujeres. La edad mediana al diagnóstico se sitúa en 71 años, y el rango intercuartílico es de 60 a 77 años, indicando que el 25% de los pacientes nunca fumadores son diagnosticados con 60 años o menos. El tipo histológico predominante es el adenocarcinoma, diagnosticado en el 81% de los casos. La concentración

Tabla 1

Características de casos nunca fumadores con medición de radón residencial (n = 69)

Variable	N (%)
<i>Hospital de procedencia</i>	
A Coruña	5 (7,2)
Hospital Central de Asturias	3 (4,3)
Vigo	22 (31,9)
Santiago	10 (14,5)
Ourense	18 (26,1)
Pontevedra	10 (14,5)
Lugo	1 (1,4)
<i>Sexo</i>	
Mujer	58 (84,1)
Varón	11 (15,9)
<i>Edad al diagnóstico</i>	
Media (IC95%)	68,6 (65,8-71,4)
Mediana	71
Percentil 25	60
Percentil 75	77
Rango	39-85
<i>Concentración de radón residencial (Bq/m³) en los casos incluidos</i>	
Media (IC95%)	266 (227-304)
Mediana	237
Rango intercuartílico	138-378
Rango	38-751
<i>Concentración de radón residencial en Galicia (Bq/m³). N = 2.496^a</i>	
Media (IC95%)	124 (119-129)
Mediana	79
Rango intercuartílico	42-158
Rango	6-1590

^a Datos procedentes del Mapa de Radón de Galicia, elaborado por la Universidad de Santiago de Compostela.

mediana de radón residencial en los domicilios de los casos incluidos es de 237 Bq/m³.

Concentración de radón residencial y edad, sexo y tipo histológico

Con respecto a la edad al diagnóstico, los mayores de 70 años presentan una concentración mediana de radón residencial superior a la de los sujetos con menos edad (300 vs 212 Bq/m³; U Mann-Whitney p = 0,387). En la figura 1 se puede observar la diferencia en la concentración de radón entre ambos grupos de edad al diagnóstico. En cuanto al sexo, no hay diferencias apreciables en la concentración de radón residencial entre hombres y mujeres. La concentración mediana de radón en los domicilios de los varones es

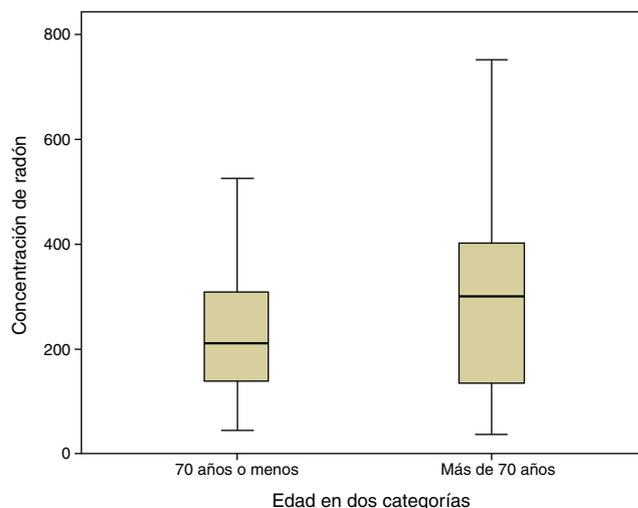


Figura 1. Concentración de radón residencial según la edad al diagnóstico de los casos.

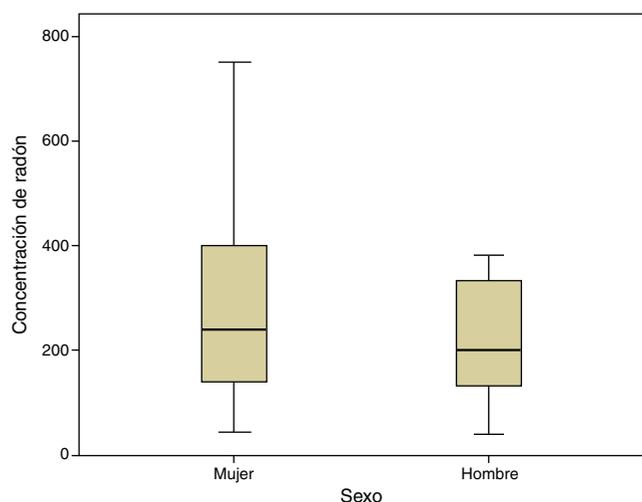


Figura 2. Concentración de radón residencial según el sexo de los casos.

de 199 Bq/m³, frente a 238 Bq/m³ en las mujeres (U Mann-Whitney, $p = 0,412$), si bien solo hay 11 varones entre los 69 participantes. En la figura 2 puede observarse la distribución de la concentración de radón para ambos sexos.

Respecto a la concentración de radón residencial y su relación con el tipo histológico del cáncer pulmonar, se observa que la concentración más baja corresponde al adenocarcinoma, mientras que la más elevada es para el carcinoma de células grandes y el de células pequeñas, si bien solo hay 4 y 2 casos de estos tipos histológicos, respectivamente, entre los 69 pacientes incluidos. La descripción de los tipos histológicos y la concentración de radón para cada uno de ellos puede observarse en la tabla 2.

Discusión

Este trabajo muestra que las concentraciones de radón residencial en una serie de casos de cáncer de pulmón en nunca fumadores son elevadas. La concentración mediana observada es de 237 Bq/m³, mientras el nivel considerado de acción para las autoridades norteamericanas se sitúa en 148 Bq/m³ y la OMS ha recomendado recientemente que no se superen los 100 Bq/m³. Se observa también que existe una tendencia a que las concentraciones sean más elevadas en aquellos casos con tipos histológicos de células grandes y de células pequeñas.

La concentración de radón observada entre los casos participantes en el estudio es casi 3 veces más elevada que la concentración mediana de radón residencial observada en casi 2.500 domicilios gallegos¹⁹. Todas esas viviendas constituyen el Mapa de Radón de Galicia. Casi el 70% de esas mediciones se han obtenido seleccionando aleatoriamente los sujetos participantes (y por tanto sus domicilios), y los resultados preliminares han sido publicados en 2007¹³. El 30% restante de los domicilios medidos se ha obtenido de contacto directo con la población general y de controles de 2

Tabla 2
Concentración de radón residencial y tipo histológico del cáncer de pulmón en nunca fumadores (n = 69)

Tipo histológico	N (%)	Concentración mediana de radón residencial y rango
Células escamosas	5 (7,2)	301 (134-577)
Adenocarcinoma	56 (81,2)	200 (38-642)
Células pequeñas	2 (2,9)	— (516-751)
Células grandes	4 (5,8)	381 (199-524)
Otros tipos	2 (2,9)	— (181-494)

estudios de casos y controles sobre radón y cáncer pulmonar realizados por nuestro grupo^{12,20}.

Los estudios disponibles hasta la fecha han observado que el riesgo de cáncer de pulmón debido al radón residencial podría ser superior en nunca fumadores frente a los fumadores. Estos estudios proceden de la agregación de datos individuales (*pooling studies*) procedentes de investigaciones de casos y controles europeas o norteamericanas, con la consiguiente heterogeneidad en la recogida de información^{21,22}. En el *pooling* europeo se ha observado una relación dosis-respuesta entre el riesgo de cáncer de pulmón y la concentración de radón residencial en nunca fumadores. Los individuos expuestos a más de 400 Bq/m³ tienen 1,7 (IC 95%: 1,2-2,3) veces más riesgo de cáncer de pulmón frente a los que están expuestos a menos de 25 Bq/m³. El número de sujetos en las categorías de exposición elevada fue bajo²¹. Sin embargo, el efecto del radón residencial en nunca fumadores ha mostrado resultados discrepantes. Así, Sandler et al.²³ observaron un exceso de riesgo no significativo de 0,141 en los nunca fumadores por cada 100 Bq/m³. Sin embargo, este efecto fue más elevado que el observado en el total de la muestra analizada. En el *pooling* norteamericano el efecto de la exposición a radón residencial fue el mismo para fumadores y nunca fumadores²², y lo mismo se observó en el estudio de Iowa²⁴. En otro estudio ecológico publicado recientemente en los sujetos participantes en el Cancer Prevention Study II no se encontró efecto de la exposición a radón residencial en los nunca fumadores²⁵, mientras que Wilcox et al. han observado que el efecto del radón sobre el cáncer de pulmón era superior en los nunca fumadores que en los fumadores²⁶. Los estudios en mineros también han obtenido resultados contradictorios^{27,28}.

Los resultados de este estudio muestran que hombres y mujeres nunca fumadores con cáncer de pulmón están expuestos a concentraciones similares de radón residencial. No hemos localizado estudios que nos permitan comparar estos resultados. En principio no parece haber razones para pensar en un efecto diferencial, al contrario que para el tabaco. Ambos factores de riesgo pueden tener mecanismos carcinogénicos diferentes. En cuanto a la edad, los casos diagnosticados a una mayor edad tienen concentraciones de radón más elevadas, aunque la diferencia no es significativa. Una posible explicación sería que el radón necesite un mayor período de inducción y que, por tanto, los de más edad han estado expuestos durante más tiempo. Tampoco hemos localizado estudios que hayan comparado la edad al diagnóstico en enfermos de cáncer de pulmón en nunca fumadores.

Respecto al tipo histológico, los resultados concuerdan con otras investigaciones y estudios previos de nuestro grupo. La evidencia disponible apunta de un modo consistente a que el radón, siendo factor de riesgo del cáncer pulmonar para todos los tipos histológicos, podría tener mayor influencia en el cáncer de células pequeñas y en otros tipos histológicos (incluyendo el carcinoma de células grandes). Así, el *pooling* americano tuvo el riesgo más elevado para el carcinoma de células pequeñas, seguido del de otros tipos histológicos²², al igual que el *pooling* europeo y otros estudios²⁶. El mismo patrón se ha observado para estudios realizados en mineros²⁸. Este mismo patrón se ha observado recientemente en un estudio de casos y controles realizado en Galicia²⁰.

El noroeste peninsular, y especialmente Galicia, proporcionan una oportunidad única para analizar el efecto de la exposición a radón residencial en nunca fumadores. Las condiciones de «experimento natural», debido a la elevada concentración de radón residencial motivada por las características geológicas del subsuelo, permitirán conocer con claridad cuál es el efecto dosis-respuesta del radón sobre el cáncer de pulmón en nunca fumadores, al haber una elevada variabilidad en las concentraciones. Este hecho se acentúa por las características constructivas de muchas casas, unifamiliares y de granito, que contribuyen a aumentar la concentración de radón interior¹³. Otro estudio realizado en una zona

de menos riesgo geológico en cuanto a las concentraciones de radón residencial no encontró asociación entre radón y cáncer pulmonar²⁹, lo que refuerza la importancia de las características del subsuelo en el riesgo del cáncer de pulmón atribuible al radón domiciliario.

Esta investigación presenta una serie de limitaciones, entre las que destacan la de presentar solo los resultados de las concentraciones de radón residencial entre casos de cáncer de pulmón, sin disponer de las del grupo de comparación de los controles. En los próximos meses se dispondrá de estos resultados. Creemos, sin embargo, que estos datos preliminares son lo suficientemente esclarecedores acerca de la importancia del radón en la etiología del cáncer pulmonar en nunca fumadores. Otra limitación es el tamaño muestral, aunque los 69 casos incluidos en el presente análisis son un número relativamente elevado, al ser poco frecuente el cáncer pulmonar en nunca fumadores. Por último, no se han analizado otras variables que puedan influir en la aparición del cáncer pulmonar, como la ocupación o la exposición a humo ambiental del tabaco. Sin embargo, su importancia relativa en la aparición del cáncer de pulmón es mucho menor al compararla con el efecto del radón.

Por otra parte, el presente estudio presenta varias ventajas. Quizá la más importante es su naturaleza multicéntrica, dada la baja incidencia del cáncer de pulmón en nunca fumadores. Este hecho aumenta la validez externa de los resultados y conseguirá un tamaño muestral lo suficientemente elevado para obtener conclusiones precisas sobre los factores de riesgo del cáncer pulmonar en nunca fumadores. Otra ventaja es la amplia variabilidad de las concentraciones de radón residencial, ligada al hecho de haberse realizado en una zona de riesgo, lo cual permite conocer con mayor facilidad el efecto del radón residencial en los nunca fumadores. Por otra parte, el número de detectores no devueltos ha sido muy escaso, con una tasa de devolución superior al 85%, fruto del esfuerzo de los investigadores participantes y de las llamadas de control a los pacientes. Los detectores no devueltos se han asociado a participantes con algún problema de comprensión o con una fase final de la vida en el momento del diagnóstico.

Las concentraciones de radón residencial en los casos incluidos son muy elevadas, del orden de 3 veces la concentración mediana de radón residencial a la que está expuesta la población general gallega¹⁹. Se hace necesario, por tanto, concienciar a la población y a las administraciones de la importancia que puede tener este gas en el desarrollo del cáncer de pulmón, tanto en fumadores como en nunca fumadores, y promover medidas preventivas, que tienen eficacia demostrada, para reducir la exposición al radón en los domicilios.

Financiación

Este estudio ha sido financiado con un proyecto de investigación competitivo de la Xunta de Galicia (ref 10CSA208057PR).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. INE [consultado 23 Feb 2012]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np664.pdf>
2. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R, The EUROCARE Working Group. EUROCARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer*. 2009;45:931-91.
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. *Cancer Statistics, 2012*. *CA Cancer J Clin*. 2012;62:10-29.
4. Ruano-Ravina A, Figueiras A, Barros-Dios JM. Lung cancer and related risk factors: an update of the literature. *Public Health*. 2003;117:149-56.
5. López AB, et al., editores. *Global Burden of Disease Risk Factors*. A copublication of The World Bank and Oxford University Press; 2006.
6. WHO. En: Zeeb H, Shannoun F, editores. *Handbook on indoor radon: a public health perspective*. Geneve, Switzerland: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2009.
7. Govindan R. Lung cancer in never smokers: a new hot area of research. *Lancet Oncol*. 2010;11:304-5.
8. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *J Clin Oncol*. 2007;25:561-70.
9. Subramanian J, Govindan R. Molecular genetics of lung cancer in people who have never smoked. *Lancet Oncology*. 2008;9:676-82.
10. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers — a different disease. *Nature Reviews*. 2007;7:778-90.
11. Quindós LS, Fernández PL, Soto J, Ródenas C, Gómez J. Natural radioactivity in Spanish soils. *Health Phys*. 1994;66:194-200.
12. Barros-Dios JM, Barreiro MA, Ruano-Ravina A, Figueiras A. Exposure to residential radon and lung cancer in Spain: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol*. 2002;156:548-55.
13. Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A, Gastelu-Iturri J, Figueiras A. Factors underlying residential radon concentration. Results from Galicia (Spain). *Environ Res*. 2007;103:185-90.
14. Pérez-Ríos M, Barros-Dios JM, Montes-Martínez A, Ruano-Ravina A. Attributable mortality to radon exposure in Galicia, Spain. Is it necessary to act in the face of this health problem? *BMC Public Health*. 2010;10:256.
15. Prini-Guadalupe L, Pérez-Ríos M, Ruano-Ravina A, Abal Arca J, Barros-Dios JM. Leisure time activities and risk of lung cancer. A case-control study. *Epidemiology*. 2012;23:352-3.
16. Ruano-Ravina A, Figueiras A, Barros-Dios JM. Noxious exposures in leisure time and risk of lung cancer: A neglected exposure? *Epidemiology*. 2002;13:235-6.
17. Vargas A, Ortega X. Influence of environmental changes on continuous radon monitors. Results of a Spanish intercomparison exercise. *Radiat Prot Dosimetry*. 2006;1-7.
18. Vargas A, Ortega X. Influence of environmental changes on integrating radon detectors: results of an intercomparison exercise. *Radiat Prot Dosimetry*. 2007;123:529-36.
19. Laboratorio de Radón de Galicia [consultado 16 Mayo 2012]. Disponible en: http://www.usc.es/radongal/mapa_med.html
20. Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A, Pérez-Ríos M, Castro-Bernárdez M, Abal-Arca J, Tojo-Castro M. Residential radon exposure, histological types and lung cancer risk. A case-control study in Galicia, Spain. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21:951-8.
21. Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ*. 2005;330:223-5.
22. Krewski D, Lubin JH, Zielinski JM, Alavanja M, Catalan VS, Field RW, et al. Residential radon and risk of lung cancer. A combined analysis of 7 North American case-control studies. *Epidemiology*. 2005;16:137-45.
23. Sandler DP, Weinberg CR, Shore DL, Archer VE, Stone MB, Lyon JL, et al. Indoor radon and lung cancer risk in Connecticut and Utah. Part A. *J Toxicol Env Health*. 2006;69:633-54.
24. Field RW, Steck DJ, Smith BJ, Brus CP, Fisher EL, Neuberger JS, et al. Residential radon gas exposure and lung cancer. The Iowa Radon Lung Cancer Study. *Am J Epidemiol*. 2000;151:1091-102.
25. Turner MC, Krewski D, Chen Y, Arden Pope III C, Gapstur S, Thun MJ. Radon and lung cancer in the American Cancer Society Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20:438-48.
26. Wilcox HB, Al-Zoughool M, Garner MJ, Jiang H, Klotz JB, Krewski D, et al. Case-control study of radon and lung cancer in New Jersey. *Rad Prot Dosim*. 2008;128:169-79.
27. Schubauer-Berigan MK, Daniels RD, Pinkerton LE. Radon exposure and mortality among white and American Indian uranium miners: an update of the Colorado Plateau Cohort. *Am J Epidemiol*. 2009;169:718-30.
28. Brüske-Hohlfeld I, Rosario AS, Wölke G, Heinrich J, Kreuzer M, Kreienbrock L, et al. Lung cancer risk among former uranium miners of the WISMUT Company in Germany. *Health Phys*. 2006;90:208-16.
29. Llorca J, Bringas-Bollada M, Quindós-Ponceta LS. Falta de asociación entre las concentraciones de radón en el domicilio y el cáncer de pulmón en Cantabria. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:695-6.